

# METHOD FOR PRODUCING LOW DE STARCH HYDROLYSATE BY NANOFILTRATION FRACTIONATION, PRODUCT OBTAINED THEREBY AND USE OF SUCH PRODUCT

**Publication number:** JP2002012560 (A)

**Publication date:** 2002-01-15

**Inventor(s):** ABOU-NEMEH IBRAHIM; TRIPODIL MICHAEL A +

**Applicant(s):** ROQUETTE FRERES +

**Classification:**

- international: **A61K47/24; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K9/20; A61K9/28; A61K9/36; A61K9/48; C08J5/00; C08L3/00; C08L3/02; C09D103/00; C09D103/02; A61K47/24; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K9/20; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/48; C08J5/00; C08L3/00; C09D103/00;**  
(IPC1-7): A61K47/24; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K9/20; A61K9/48

- European: A61K9/20H6F; A61K9/28H6F; C08L3/00; C08L3/02; C09D103/00; C09D103/02; C08J5/00; C08L3/00; C08L3/02; C09D103/00; C09D103/02

**Application number:** JP20010137875 20010508

**Priority number(s):** US20000567315 20000509

**Also published as:**

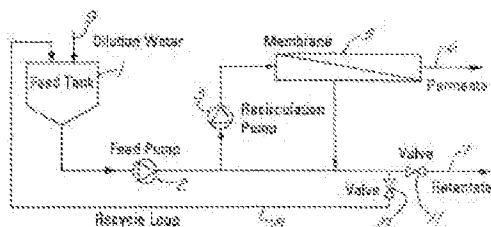
EP1153960 (A1)  
EP1153960 (B1)  
PT1153960 (E)  
MXPA01004670 (A)  
ES2295118 (T3)

more >>

## Abstract of JP 2002012560 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a nanofiltration membrane process for producing liquid low DE starch hydrolysates having <about 25 DE and <about 5 polydispersibility index, particularly in their liquid form which are eventually substantially retrogradation free, and have lower viscosity at high dry solids compared to conventional products.

**SOLUTION:** This invention relates to use of an aqueous composition comprising at least one member selected from the group consisting of low DE starch hydrolysates having a DE of <about 25 and a polydispersibility index of <about 5, chemically derivatized low DE starch hydrolysates having a DE of <about 25 and a polydispersibility index of <about 5, and hydrogenated low DE starch hydrolysates having a DE of <about 25 and a polydispersibility index of <about 5, for the production of a solid shaped form selected from the group consisting of tablets, caplets, pills, capsules and lozenges or the production of a coated solid form.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-12560  
(P2002-12560A)

(43)公開日 平成14年1月15日(2002.1.15)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K 47/36		A 6 1 K 47/36	4 C 0 7 6
9/20		9/20	
9/48		9/48	
47/24		47/24	
47/26		47/26	
審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 21 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2001-137875(P2001-137875)	(71)出願人	592097428 ロケット・フルーレ フランス・62136・レストレム(番地なし)
(22)出願日	平成13年5月8日(2001.5.8)	(72)発明者	イブライム・アボウ・ネメ アメリカ合衆国・62301・イリノイ・ウイ ンシー・ヴァン・ブレン・ストリート・ 1602
(31)優先権主張番号	5 6 7, 3 1 5	(72)発明者	マイケル・エー・トリボディ アメリカ合衆国・87505・ニューメキシ コ・サンタ・フェ・カミノ・テツココ・33
(32)優先日	平成12年5月9日(2000.5.9)	(74)代理人	100064908 弁理士 志賀 正武 (外7名)
(33)優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ナノろ過分別による低DEデンプン加水分解物製造方法、それによって得られる生成物、及びそれらの生成物の使用

(57)【要約】

【課題】ナノろ過分別による低DEデンプン加水分解物製造方法、それによって得られる生成物、及びそれらの生成物の使用を提供する。

【解決手段】 錠剤、カプレット、ビル、カプセル及びロゼンジからなる群から選択される固形体の製造のため、又は、コーティングされた固形体の製造のための、25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する低DEデンプン加水分解物、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する化学的に誘導体化された低DEデンプン加水分解物、及び、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する水素添加低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 錠剤、カプレット、ビル、カプセル及びロゼンジからなる群から選択される固形体の製造方法であって：

(1) 約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する低DEデンブン加水分解物、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する化学的に誘導体化された低DEデンブン加水分解物、及び、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する水素添加低DEデンブン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成する工程、及び(2) 前記水性組成物を、約10%未満の水分含量にまで乾燥させて、実質的に乾燥した低DEデンブン加水分解物組成物を得る工程、(3) 前記乾燥した低DEデンブン加水分解物組成物を成形して、錠剤、カプレット、ビル、カプセル及びロゼンジからなる群から選択される固形体を得る工程を含む方法。

【請求項2】 前記実質的に乾燥した低DEデンブン加水分解物組成物を顆粒化して、顆粒状の実質的に乾燥した低DEデンブン加水分解物組成物を得る工程を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記乾燥が、噴霧乾燥、流動床乾燥、フラッシュフロー技術、回転皿顆粒化からなる群から選択される手法を含む、請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】 前記水性組成物がさらに、有効な濃度の少なくとも1つの他の成分を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】 前記成分が、食品成分、動物食餌成分、飲料成分、化粧品成分、製薬成分、ニュートラシューティカル(neutraceutical)成分及び工業製品成分からなる群から選択される、請求項4記載の方法。

【請求項6】 前記顆粒状の実質的に乾燥した低DEデンブン加水分解物組成物が、直接圧縮可能な顆粒状パウダーを含む、請求項2から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】 前記水性組成物が、10から50%の間の乾燥固体含量を有する、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】 前記低DEデンブン加水分解物が、10.9から20の間のDE及び1.5から3.3の間の多分散性指標を有する、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】 前記固形体が錠剤である、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】 コーティングされた固形体を製造する方法であって：

(1) 25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する低DEデンブン加水分解物、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する化学的に誘導体化された低DEデンブン加水分解物、及び、約25未満のDE及び約5未

満の多分散性指標を有する水素添加低DEデンブン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成する工程、及び、(2) コーティングされた固形体を形成するために、前記水性組成物を固形体に塗布する工程を含む方法。

【請求項11】 前記固形体が、錠剤、カプレット、ビル、カプセル、種子、ロゼンジ、球体、顆粒又は粒子からなる群から選択される形の形態である、請求項10記載の方法。

【請求項12】 前記水性組成物が、さらに、糖、糖アルコール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、レシチン、保存剤、香料、着色料からなる群から選択される少なくとも1つの成分の有効濃度を含む、請求項10又は11記載の方法。

【請求項13】 前記水性組成物が、10から70%の間の乾燥固体含量を有する、請求項10から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】 前記低DEデンブン加水分解物が、10.9から20の間のDE及び1.5から3.3の間の多分散性指標を有する、請求項10から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】 前記コーティングされた固形体がコーティングされた錠剤である、請求項10から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】 錠剤、カプレット、ビル、カプセル及びロゼンジからなる群から選択される固形体の製造のため、又は、コーティングされた固形体の製造のための、25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する低DEデンブン加水分解物、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する化学的に誘導体化された低DEデンブン加水分解物、及び、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する水素添加低DEデンブン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本出願は、「ナノろ過分別による低DEデンブン加水分解物の製造方法、それによって得られる生成物、及びそのような生成物の使用」という題名の、現在は許可されている、1998年12月28日に提出された米国シリアル番号09/221,902号の一部継続出願であり、前記出願は、順に、「ナノろ過分別による低DENブン加水分解物の製造方法、及び、得られる生成物を、好ましくは液体の形態で、他の炭水化物と混合する方法」という題名の、現在は米国特許第5,853,487号である、1998年4月27日に提出された米国シリアル番号09/066,651号の一部継続出願であり、これらの開示は共に、その全てが参照としてここに組み込まれる。

【0002】本発明は、低DEデンプン加水分解物の製造を意図するものであり、これは、ナノろ過膜を用い、約25未満のDEを有する低DEデンプン加水分解物を得るのに有効なナノろ過条件で、約18より大きいDEを有するデンプン加水分解物を分別する(fractionating)こと；得られる低DEデンプン加水分解物；それらの低DEデンプン加水分解物と他の物質とのブレンド；固体及び液体デリバリーシステムのための結合剤及び／又は充填剤としての、約25未満のDE及び約5未満の多分散性を有する低DEデンプン加水分解物の使用；そのような低DEデンプン加水分解物から、拡大された、ダストを含まない、流動可能な顆粒状パウダーを製造すること；コーティング固体形でのそのような低DEデンプン加水分解物の使用を含む。

#### 【0003】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】モルトデキストリンは、20より大きくない、例えば4から20のデキストロス当量(dextrose equivalent, DE)を有する低DEデンプン加水分解物であり、口当たりのよいテイスト、低い甘味及び低い吸湿性を有する。そのような生成物は、食品製造のためのベースとして有用であり、また、増粘剤として、及び、甘味がなく、水を保持し、非吸湿性である添加物としても有用である。他の応用は、合成甘味料の担体として、噴霧乾燥付加物として、バルク(bulking)剤、ボディ(bodying)剤又は分散剤として、水分保持剤として、及び、スポーツドリンク中のエネルギー源としてのそれらの使用を含む。

【0004】既知の技術によって製造され、世界市場において非常に商業的に有用なモルトデキストリンは、液体形では減退又は濁りの形成又は微生物不安定性を示すために、固体形又は結晶形である。しかしながら、液体形のモルトデキストリンに対する要求があり、これは、極度の清澄さ、低粘度を示すものであり、また、室温での貯蔵時に減退(retrogradation)を生じないであろう。

【0005】酵素転換、クロマトグラフ分別及び膜分別等の通常の方法を用いて製造される低DE液体モルトデキストリンがある。しかしながら、それらの製造物は、液体形での不安定性又は高粘度を含む欠点があった。

【0006】米国特許第3,974,033号及び第3,974,034号は、低DEモルトデキストリンの製造方法、及び、酸化デンプンの酵素的加水分解による安定性改善方法を開示している。該モルトデキストリンは、高い固体濃度でも長時間濁らないものとして特徴付けられる。該モルトデキストリンは、最初に、高度に酸化されたデンプンを、酸又は酵素を用いて液化し、実質的に約7より大きくないDEとして；そして、次の工程で、その酸化され且つ液化されたデンプンを、バクテリア性アルファアミラーゼ酵素製剤で転換することによって調製され、実質的に20より大きくないDEを有す

るモルトデキストリン生成物が得られる。

【0007】米国特許第4,298,400号は、濁らない(non-haze)低DE液体デンプン加水分解物を調製するために、別の酵素加水分解方法を開示している。2つの工程によって、両方の工程にバクテリア性アルファアミラーゼを用いて調製された生成物は、2.0より高い記載的比率を有しており、それゆえに、濁らない性質を示す。

【0008】米国特許第4,840,807号は、液体低DE分枝状モルトデキストリンを製造するための分別方法を開示している。そのプロセスは、アルファアミラーゼとデンプンを反応させて、10から35のDE範囲のデンプン加水分解物を調製する工程と、それから、得られた糖化溶液とゲル型フィルター剤と接触させ、それによって分枝状デキストリン及び線状オリゴ糖とを選択的に分別する工程とを含む。前記ゲル型フィルター剤はイオン交換樹脂であり、その分別システムは、擬似移動床(simulated moving bed)である。得られる分枝状オリゴ糖は、約20から約1に相当するDEを有し、約800から約16,000の平均分子量を有する。

【0009】膜分離は、糖の多糖を分別することが知られている。Waruskaら(Journal of Food Science, Vol. 45 (1980), 1259)は、ゲル透過性及びクロマトグラフィーで比較した、低分子の糖からオリゴ糖(DP5-20)を分離するための、3つの限外ろ過(UF)膜の分別能を開示している。Birchら(Die Starke 26. Jahrg. 1974/Nr. 7, 220)は、いくつかの新しいタイプのシロップの製造手段を提供する逆浸透(RO)によるグルコースシロップの分別を開示しており、これは、選択された条件下で、糖の全ての基を取り除くことができる。43-80DE又は15-43DE範囲の生成物は、異なった膜の適切な組み合わせを用いることによって得ることができる。Kearsleyら(Die Starke 28. Jahrg. 1976/Nr. 4, 138)は、グルコースシロップの逆浸透(RO)、及び、そのシロップから、高分子量又は低分子量又は両方の糖の特定の基を単離するための限外ろ過(UF)操作を開示している。Sloanら(Preparative Biochemistry, 15 (4), 1985, 259-279)は、コーンスターチ加水分解物から、10より大きい重合度を有するオリゴ糖を濃縮するための、限外ろ過(UF)膜の分子ろ過を開示している。これらの方法はいずれも、低粘度を有する非減退モルトデキストリンを作るために用いられているとは考えられない。

【0010】低DEデンプン加水分解物の関係者は、改善された低DEデンプン加水分解物、特にその液体形、更には他の物質とのそれらのブレンドに対する要求を認めている。

【0011】許容可能な錠剤を形成するために、結合剤及び／又は充填剤がいくつかの特性を有するべきであることは周知である。理想的には、結合剤又は充填剤は、

以下の性質：(1) 不活性、非反応性；(2) 高度の可塑性変形；(3) 低分解モジュール；(4) 高い転移密度；(5) 無味無臭；(6) 非吸湿性又は微吸湿性；

(7) 潤滑剤、流動及び分解手段、着色剤、染料等の他の成分に対する化学的及び物理的耐性；(8) 望むならば、急速な分解；(9) バイオアベイラビリティを妨害又は遅延しないこと；(10) 老化安定性；及び／又は(11) 活性剤の積載／運搬能の高さを有するであろう。それらの原理は、米国特許出願：第4,551,177号、第5,057,321号、第3,873,694号、第4,439,453号；W099/09959号、W097/48392号；EP0783300号；W099/08659号に記載されている。

【0012】現在、噴霧乾燥ラクトース、プレゼラチン化デンプン、結晶セルロース(MCC)、ソルビトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)等のビヒクルを含む、数多くの有用な結合剤及び充填剤がある。しかしながら、多くの結合剤及び充填剤は、周知の欠点を有している。例えば、ラクトースは、アミン、ホスフェート、ラクテート又は水分と接触すると変色することが知られている。MCCは、軽さ(fluffiness)のため、及び、良好な錠剤化を行うために、乾燥した貯蔵雰囲気が必要とする。デンプンは、変色と高い粘度をしばしばもたらす。HPMC及び他のセルロース性化合物は、ねばねばした質感、緩下作用、高い起泡性及び色の増強をもたらす。したがって、デリバリーシステムをつくる技術の当業者は、改善された機能性及び老化耐性を有する結合剤及び充填剤の必要性を認識している。

#### 【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の簡単な要約  
本発明は、低DEデンプン加水分解物の製造方法を意図しており、ナノろ過膜、好ましくは、テフロン(登録商標)膜、ステンレススチール膜、セラミック膜及びポリマー膜からなる群から選択される膜、を用いて、約18より大きいDEを有するデンプン加水分解物を分別すること；及び／又は、約25未満のDEを有する低DEデンプン加水分解物を得るのに有効なナノろ過条件下で、約4,000ダルトン未満の分子量カットオフを有することを含む。

【0014】本発明では、そのようなナノろ過膜は、好ましくは、薄層複合膜(thin layer composite membrane)を含み、ここで、好ましい薄層複合膜は、ポリアミド膜及びポリスルホン化ポリスルホン膜からなる群から選択される。

【0015】本発明の1つの実施態様では、前記低DEデンプン加水分解物は、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する、液体低DEデンプン加水分解物を含む。該液体低DEデンプン加水分解物は、好ましくは、約50%から約85%の範囲内の乾燥固体含量、及び／又は、約30,000センチポアズ未満の、70

%乾燥固体含量及び25℃における粘度を含む。該液体低DEデンプン加水分解物は、好ましくは、実質的に、非減退性(non-retrograding)であり且つ微生物に安定(microbial stable)である。

【0016】本発明はまた、本発明の液体低DEデンプン加水分解物を、水素添加及び／又は誘導体化及び／又は乾燥して、水素添加及び／又は誘導体化及び／又は乾燥した低DEデンプン加水分解物を得ることを含む。

【0017】したがって、本発明の目的は、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有し、特に、その液体形では最終的には、実質的に減退がなく(retrogradation free)且つ従来の生成物に比べて高い乾燥固体で低い粘度を有する液体低DEデンプン加水分解物を製造するための、ナノろ過膜方法を提供することである。

【0018】前記液体形及びその低粘度特性は特に乾燥に適しており、これは好ましくは噴霧乾燥又は押出しによって行われ、該液体は、固体又は実質的に乾燥した生成物となる。

【0019】本発明はまた、水素添加されていないか又は水素添加された、又は、誘導体化された形の本発明の低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成する工程；前記水性組成物を、その水分含量を約10%未満にまで乾燥させて実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を得る工程；及び、前記乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を成形して固形体を得る工程を含む、固形体製造方法を意図している。

【0020】本発明の1つの実施態様では、前記の固形体製造方法は、さらに、前記実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を(その乾燥工程の間及び／又は後に)顆粒化し、顆粒状の実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を得る工程を含む。ここで用いられるように、顆粒化は、粒子径の増大過程を意味し、顆粒化、凝集、圧縮又は他の適切な手段によって行われてよい。

【0021】本発明の他の実施態様では、前記水性組成物はさらに、有効な濃度の少なくとも1つの他の成分を含む。

【0022】本発明のさらに他の目的は、コーティングされた固形体の製造方法を提供することであり、該方法は：水素添加されていないか又は水素添加された、又は、誘導体化された本発明の低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成する工程；及び、コーティングされた固形体を形成するために、前記水性組成物を前記固形体に塗布する工程を含む。

【0023】本発明の1つの実施態様では、前記水性組成物は、さらに、糖；糖アルコール；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロースポリマー；20,000か

ら2,000,000の様々な分子量の、ポリビニルピロリドン (PVP) 等のポリマー成分；デンプン（修飾及び／又はプレゼラチン化されている）、ゼラチン及びペクチン等のタンパク質ベースの成分、保存剤、香料、着色料からなる群から選択される、有効な濃度の少なくとも1つの成分を含む。

【0024】本発明のさらに他の目的は、実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物の製造方法を提供することであり、該方法は：水素添加されていないか又は水素添加された、又は、誘導体化された形の低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成する工程；前記水性組成物を、その水分含量が約10%未満になるまで乾燥させて実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を得る工程；及び、前記低DEデンプン加水分解物組成物を顆粒化して顆粒状の実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物製造物を得る工程を含む。

【0025】図の簡単な説明

図は本発明のナノろ過方法のための流れ図を示す。

【0026】

【発明の実施の形態】発明の詳細な説明

以下は、特許請求を意図する本発明の詳細な説明である。本発明の低DEデンプン加水分解物は、図1に示すナノろ過方法によって製造される。

【0027】通常、本発明の低DEデンプン加水分解物製造方法は、ナノろ過膜、好ましくは、テフロン（登録商標）膜、ステンレススチール膜、セラミック膜及びポリマー膜からなる群から選択される膜、を用いて、約18より大きい、特に、約21より大きいDEを有するデンプン加水分解物を分別すること；及び／又は、約25未満のDEを有する低DEデンプン加水分解物を得るのに効果的なナノろ過条件下で、約4,000ダルトン未満の分子量カットオフ (cut-off) を有することを含む。

【0028】本発明の目的に適した、約18より大きい、特に、約21より大きいDEを有するデンプン加水分解物は、水素添加されていない、水素添加された、酸化された又はその他の誘導体化された形態であってよく、本発明に従った分別 (fractionation) において約25未満のDEを有する低DEデンプン加水分解物を得るのに有効である。

【0029】本発明では、前記ポリマーナノろ過膜は、好ましくは、ポリアミド膜及びポリスルホン化ポリスルホン膜からなる群から選択される。

【0030】本発明の更なる目的では、前記ナノろ過膜は、さらに好ましくは、約400から約4,000ダルトンの範囲内、さらに好ましくは約800から約2,500ダルトンの範囲内、最も好ましくは約1,000ダルトンの分子量カットオフを有するポリアミド膜及びポリスルホン化ポリスルホン膜からなる群から選択され

る。そのようなナノろ過膜は、好ましくは、薄層複合膜を含み、ここで、好ましい薄層複合膜は、ポリアミド膜及びポリスルホン化ポリスルホン膜からなる群から選択される。ナノろ過膜の特定の例は、ASP40及びASP50 (Advanced Membrane Technology製造)；及び、GH及びGE (Osmonics/Desal製造) からなる群から選択される膜を含む。該薄層複合膜は、支持体としてポリスルホンを含み、裏張り (backing) としてポリエステルを含んでもよい。膜の形状は、平面シート、チューブ及びらせん状に巻回された膜からなる群から選択されてよい。

【0031】透過流量 (flux of permeate) は、1日あたり、平方フィートあたりのガロンとして定義され、本発明のナノろ過方法においては圧力によって変化する。圧力が高ければ、流量も多い。本発明の方法では、本発明のナノろ過工程は、好ましくは約600psi未満、最も好ましくは約100psiから約500psiの範囲内の圧力で行われる。対照的に、逆浸透方法は、意味のある流量を得るためには、典型的には、500から2,500psiの操作圧力を必要とする。本発明では、透過流量は、DE36及び30%の乾燥固体を有するコーンシロップを出発物質として供給するときの、50℃及び480psiの圧力では、一日あたり、平方フィートあたり12ガロン (gallon per square foot per day, GFD) 未満である。

【0032】ナノろ過方法における前記透過流量は、温度の違いによっても変化する。操作温度を約10℃上昇させることによって、流量をほぼ100%増大させることができる。しかしながら、操作温度が上昇するにつれて、特定の膜（例えばポリマー性）の破損傾向の増大がある。結果として、本発明の方法のナノろ過工程は、膜の材料及び構造にダメージを与えることなく、又は、その生成物を劣化させることなく、最大の透過流量を得るのに可能な限り高温で行われる。したがって、本発明のナノろ過方法の操作温度は、好ましくは約95℃未満、さらに好ましくは約40℃から約80℃の範囲内、最も好ましくは約45℃から約65℃の範囲内である。

【0033】このように、低DEデンプン加水分解物は、平方インチあたり約600ポンド未満の圧力、好ましくは約500psi未満の圧力；及び、約95℃未満の温度、好ましくは約80℃未満、を含むナノろ過条件下で、そのようなナノろ過膜を用いて分別される。

【0034】本発明のナノろ過工程は、バッチ操作又は連続操作で行うことができる。バッチ操作は、閉鎖された単一のナノろ過膜エレメントを用いて又は複数のナノろ過膜エレメントを平行に又は連続して用いて行うことができ、ここで、出発供給物質として与えられるデンプン加水分解物は、フィードタンク内の前記物質のDEを減少させるためにフィードタンクに戻される物と一緒に、それぞれ上述した圧力範囲内及び温度範囲内の圧力及び温度で、適当なナノろ過膜を通して分別され、それ

によって望ましいDE値を有する低DEデンプン加水分解物を得る。連続操作では、出発供給物質としてのデンプン加水分解物は、該デンプン加水分解物のDEを減少させて望ましいDE値を有する低DEデンプン加水分解物を得るために、連続又は連続-平行セットアップで、一連の膜エレメントを通してポンプで送ることができる。

【0035】1つの実施態様では、本発明の方法は、約18より大きいDEを有するデンプン加水分解物を精製することを含む。それから、前記デンプン加水分解物は、ナノろ過膜を用いた分別の前に精製される。その精製工程は、膜分離の前に行われる。

【0036】他の実施態様では、本発明の方法は、前記低DEデンプン加水分解物を精製することを含む。その精製工程は膜分離後に行われる。膜分離工程の前後両方で精製工程を有することができることは明らかである。

【0037】本発明の目的にとって、精製は、さらに好ましくは、脱色及び脱灰するために精製される物質の一般的な炭素処理及び一般的なイオン交換処理を含む。

【0038】図1に関しては、そのプロセスのはじめに、出発物質、すなわち約30%乾燥固体のコーンシロップ、をフィードタンク(1)に入れる。該コーンシロップ出発物質は、好ましくは、約18DEより大きいDEを有する。供給物としての出発物質は、フィードポンプ(2)を通して膜エレメントにポンプで送られる。再循環ポンプ(3)はその液体の交差フロー速度(cross flow velocity)を増加させるために用いられる。その供給物質は、ナノろ過膜を通して、DP5より小さいオリゴ糖等の低分子量物質の透過による膜分別を受け、大きな分子量物質を保持する。膜(5)からの透過物(permeate)(6)はシステムから取り出される。膜(5)からの保持物(retentate)(7)は、該保持物(7)のDEが目標に達するまで、好ましくは20DE未満になるまで、フィードタンク(1)に戻して再循環される(8)。保持物(7)は、バッチ処理の間、フィードタンク(1)に再循環され(8)、その乾燥物質が増加する。それゆえに、膜分別の高い流量を維持するために、希釈水(9)を加える必要がある。連続処理では、バルブ(10)は常に閉じられており、タンクに戻され再循環される流体はない。

【0039】本発明の1つの実施態様では、製造される低DEデンプン加水分解物は、約25未満のDEを有する液体低DEデンプン加水分解物を含む。該液体低DEデンプン加水分解物は、好ましくは、約50%から約85%の範囲内の乾燥固体含量を含む。該液体低DEデンプン加水分解物は、好ましくは、Brookfield粘度計で測定して、70%乾燥固体含量且つ25℃で約30,000センチポアズ(cp)未満の粘度を有する。本発明の目的にとって、70重量%乾燥固体及び25℃での粘度は、より好ましくは、約4,000cpから20,000cpの間である。

【0040】本発明で製造される低DEデンプン加水分解物は、従来の酸又は酵素で転換された、実質的に同じDEを有する物質よりも低い粘度を有する。同じDE生成物では、長鎖分子(例えば、オリゴ糖のDP21+)の高濃度によって粘度が増加する。いかなる特定の理論にも結びつける意図はないが、本発明に従って製造される製造物の低い粘度の性質は、DP21+の低い重量濃度によるものであり、該濃度は、約14DEにおいてわずか約11%であった。これは、少なくとも約40%のDP21+を有する、従来の転換された14DEモルトデキストリンとは対照的である。通常、ナノろ過膜で製造された、18DEであり且つ25℃で70%の乾燥物質のモルトデキストリンは、約8,000センチポアズ未満の粘度を有する。一方、従来の酵素で転換された、同じDE、同じ乾燥物質及び同じ温度のモルトデキストリンは、約20,000センチポアズ(cp)の粘度を有する。本発明に従って製造される低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンの低粘度によって、そのような生成物を、取扱いの困難を伴わずに、約80%又はそれよりも高い乾燥含量にまで濃縮又は蒸留することが可能になる。

【0041】高い乾燥物質含量(例えば約75%以上)は、微生物安定性(microbial stability)という、本発明の低DEデンプン加水分解物のさらなる有利さをもたらす。本発明に従って製造される低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンの、約75%の固体含量での水分活性は、室温で約0.86未満であり、これは、液体形で輸送するのに十分安定である。

【0042】本発明の低DEデンプン加水分解物生成物は、好ましくは、約25未満のDE、約5未満の多分散性指標、約10重量%未満の単糖及び二糖濃度、及び、約40重量%未満の、約21より高い重合度のオリゴ糖濃度を有する。好ましくは、該低DEデンプン加水分解物生成物は、約50%から約85%の範囲内の水分含量及び/又は25℃、70%乾燥固体含量で約30,000cp未満の粘度を有する液体低DEデンプン加水分解物を含み、ここで、該粘度は、好ましくは約2,000cpから約25,000cp、さらに好ましくは約4,000cpから約20,000cpの範囲内である。

【0043】本発明において、好ましい低DEデンプン加水分解物生成物は、約4から約20までの範囲内のDEを有し；単糖及び二糖の濃度は約10重量%未満であり；そして、約21より高い重合度を有するオリゴ糖の濃度は、約35重量%未満であり、好ましくは30重量%未満である。

【0044】本発明で製造される低DEデンプン加水分解物は、液体溶液安定性、低粘度を示し、そして、冷蔵及び室温において、高い乾燥固体含量であっても、延長された期間にわたって実質的に減退がないままであることができる。本発明の低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンは、通常、低DEデンプン加水分解物として

実質的に約25より大きくないDEを有し、モルトデキストリンとして実質的に約20より大きくないDEを有する。本発明の低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンは、好ましくは、4から20の範囲内のDEを有する。本発明で製造される典型的なモルトデキストリンは、通常、約8から約18の範囲内のDEを有する。

【0045】ここで用いられるように、低DEデンプン加水分解物は、約25より大きくないDEを有するデンプン加水分解物を意味する。モルトデキストリンは、約20より大きくないDEを有するデンプン加水分解物である。

【0046】ここで用いられる用語「デキストロース当量 (DE)」は、同じ重量のデキストロースの還元値 (reducing value) と比較した、前記モルトデキストリン又は加水分解物の還元値として定義され、Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis, Vol.11, pp.41-42に記載されるSchool methodによって測定され、乾燥ベースのパーセントで表される。

【0047】用語「多分散性指標 (polydispersity index)」は、「ポリモレキュラリティー指標」としても用いられ、比 $M_w/M_n$ として定義され、ここで、 $M_w$ は重量平均分子量であり、 $M_n$ は数平均分子量である。この比は、ポリマー混合物の分子量の相対的な分散性を特徴付けることを可能にする。実施においては、 $M_w$ 及び $M_n$ の値は、当業者に周知の技術である、ゲル浸透クロマトグラフィーによって測定されてよい。

【0048】用語「非減退性」「減退がない」等は、約0.3未満、好ましくは約0.1未満の吸光度を有すると定義される「濁らない (non-hazing)」と同義であると意図され、該吸光度は、室温すなわち約23℃で約3か月貯蔵した後、約600nmで分光測光によって測定される。

【0049】ここで用いられるように、用語「安定である (stable)」「安定性 (stability)」等は、微生物安定性及び/又は物理的安定性に関する。

【0050】本発明は、コーンスターチ加水分解物を用いることを開示し、また、出発物質として標準的アミロース含量のコーンから導かれる「コーンシロップ」にも言及しているが、グルコースシロップ、及び、様々な穀物 (例えばコムギ)、塊茎 (例えばジャガイモ) 又はその他 (例えばチコリ) のデンプン供給源及び類型 (例えばワックス質 (waxy)) からの他のデンプン加水分解物が用いられてよい。

【0051】本発明の低DEデンプン加水分解物は、狭い糖分布 (saccharide distribution) を有する。通常、その多分散性指標は約5未満であり、単糖類及び二糖類の量は10重量%未満であり、また、約21より高い重合度のオリゴ糖の量は、約40重量%未満、好ましくは約35重量%未満、さらに好ましくは約30重量%未満である。

【0052】前記低DEデンプン加水分解物は、実質的に

非減退性の液体低DEデンプン加水分解物と、少なくとも1つの他の物質とを、予め定められたブレンド比で含むブレンドの製造に用いられてよい。

【0053】前記の他の物質は、好ましくは、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、イソマルト及び水素添加デンプン加水分解物 (例えばマルチトールシロップ) 等の糖アルコール、プロピレングリコール、グリセリン、及び、イヌリン、グルコースシロップ、マルトースシロップ及びフルクトースシロップ、ラクトース、エリスロース、キシロース及びイソマルトース等の糖類からなる群から選択される炭化水素である。好ましくは、本発明のこの実施態様で製造される低DEデンプン加水分解物ブレンドは、非減退性である。

【0054】そのような物質と、本発明のナノろ過方法によって製造される低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンとを混合し、ブレンドし又は別のやり方で結合させることによって、実質的に同じDEの従来のモルトデキストリンを用いているブレンド生成物よりも低い粘度と水分活性を有するブレンド生成物を得ることができる。

【0055】本発明の方法は、液体低DEデンプン加水分解物を乾燥させて実質的に乾燥した製造物を得ることも含む。好ましくは、得られる低DEデンプン加水分解物は、約10重量%未満の水分含量を含む。

【0056】本発明の液体低DEデンプン加水分解物の脱水のために用いられてよい乾燥手段は、該低DEデンプン加水分解物の特性と同様の特性 (粘度等) を有する液体の脱水に適した、通常の脱水装置及び手法を含む。好ましくは、その乾燥には噴霧乾燥又は押出しを含む。

【0057】本発明の方法は、約25未満のDEを有する低DEデンプン加水分解物に水素添加して、水素添加低DEデンプン加水分解物を得ることを含み、ここで、好ましくは、該水素添加低DEデンプン加水分解物が液体低DEデンプン加水分解物を含むか又は該水素添加低DEデンプン加水分解物が実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物を含む。

【0058】低DEデンプン加水分解物ブレンドの共-水素添加 (co-hydrogenation) もまた意図される。好ましくは、この共-水素添加は、少なくとも1つの他の物質、好ましくは上に定義したような炭化水素と、ナノろ過によって製造された低DEデンプン加水分解物とをブレンドして低DEデンプン加水分解物ブレンドを形成すること; 及び、該低DEデンプン加水分解物ブレンドを水素添加して水素添加低DEデンプン加水分解物ブレンドを得ることを含む。

【0059】対応する水素添加生成物、すなわち上述したような水素添加低DEデンプン加水分解物及びブレンドを得るために、それらは通常の水素添加を受けることができる。例えば、ナノろ過分別から得られる該低DEデンプン



ブン加水分解物は、そのために、適切な条件下でRaney nickel 法の水素添加を受けることができる。

【0060】このように、本発明では、低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリン生成物は、液体であるか又は実質的に乾燥している、水素添加されているか又は水素添加されていない、実質的に非減退性であるか又は減退性、及び、炭水化物又は他の物質とブレンドされているか又はされていないものであってよい。該低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンの水素添加形は、該低DEデンプン加水分解物の通常の水素添加によって、そのデンプン加水分解物出発物質の水素添加を通じて、又は、低DEデンプン加水分解物及び他の物質（炭水化物であってよい）を含むブレンドの共一水素添加によって得ることができる。

【0061】ここで図1に言及すると、本発明の方法では、約18DEより大きい、好ましくは約21DEより大きい、特に約28DEから50DEのDEを有する、従来の転換されたコーンスターチ加水分解物（ここでは「コーンシロップ」及び「シロップ」とも呼ばれる）が、分別のために、図1に示されるように、ナノろ過膜に供給される。その膜からの透過物はシステムから取り出され、保持物はさらに濃縮するためにフィードタンクに再循環される。保持物のDE値がいったん目的とするレベル（約25DE未満、好ましくは約8から約20DEの範囲内）に達すると、図1のバルブ（11）が開けられ、バルブ（10）が閉じられる。その保持物は、生成物として貯蔵タンクに送られる。操作圧及び温度は重要なプロセスパラメーターである。本発明の目的のために、該システムの操作圧は約600psi未満、好ましくは約500psi未満に制御される。本発明の目的のために、該システムの操作温度は約95℃未満、さらに好ましくは約80℃未満に制御される。本発明の目的にとっては、約2から約10の間のpHが好ましく；また、約3から約8の間のpHがさらに好ましい。

【0062】さらには、本発明の方法では、約25DEから約63DEの範囲内であるが好ましくは約25DEから約42DEの好ましい範囲内のDEを有するコーンスターチ加水分解物（シロップ）等の、酸で転換された出発物質は、分別のために、500psi未満の膜透過圧で、ナノろ過膜を通してポンプで送られ、透過物はそのシステムから取り除かれ、保持物はそのシロップのDEが、約25DE未満、好ましくは約8から約20の範囲内の望ましいレベルに減少してしまうまでそのフィードに再循環される。

【0063】本発明の目的にとって、前記デンプン加水分解物のDEは約18未満ではなく、好ましくは約21未満ではなく、さらに好ましくは約25から約63DEの範囲内であり、最も好ましくは約25から約42DEの範囲内である。

【0064】本発明の目的にとって、好ましいデンプン

加水分解物は、コーンスターチ加水分解物、コムギデンプン加水分解物、根茎デンプン加水分解物及びワックス質トウモロコシ（waxy maize）デンプン加水分解物等からなる群から選択されるものを含み、最も好ましくは、該デンプン加水分解物はコーンスターチ加水分解物を含む。用いられる原料は、修飾された又は修飾されていないその対応する形態であってよいが、あらゆるデンプン供給源からのデンプンが使用可能である。

【0065】本発明の目的にとって、約18DE未満でないDEを含むデンプン加水分解物は、一段階転換及び多段階転換からなる群から選択される転換手順によって作られ、好ましくは、該転換手順は、酸転換、酵素転換及び酸と酵素の混合転換からなる群から選択され、最も好ましくは、酸転換及び酵素転換を含む。

【0066】本発明の低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンは、シロップ又はドライパウダーの形態であり、食品及び飲料製品に特に適している。該モルトデキストリンは、特に、安定な低DEシロップにおいて有用である。

【0067】本発明によって製造される低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンの特徴は、本発明の生成物を、着色剤、フレーバー、フレグランス及びエキスの担体として；コーヒー抽出物及び紅茶抽出物のための噴霧乾燥付加物として；合成クリーム又はコーヒーホイットナーのバルク（bulking）剤、ボディ（bodying）剤及び分散剤として；ブレッド、ペーストリー及び肉の水分保持力を向上させる成分として；乾燥スープミックス、糖衣ミックス、スパイスミックス及びブレンド、保護パウダー、調味料、グレービーミックス、ソースミックス及び日用冷凍食品の成分として；及び、擬似脂肪においての適用に特に適したものとしている。加えて、それらは、食品又は薬品に使用可能なタブレーティング（tabulating）化合物、抗ケーキング剤、ホイップ製品、保護コーティング、凝集手段、カロリーの低い又は低減した食品及び飲料の調製に有用である。さらに、本発明の低DEデンプン加水分解物及びモルトデキストリンは、特に、飲料成分、食品成分、動物食餌成分、製薬成分、ニュートラシューティカル（nutraceutical）成分、化粧品成分及び工業製品成分との使用に適している。

【0068】本発明はまた、固形体を製造する方法を意図しており、該方法は、水素添加されていないか又は水素添加された、又は誘導体化された形態の本発明の低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を調製する工程；前記水性組成物を、約10%未満の水分含量にまで乾燥させて、実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を得る工程；及び、前記実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を成形して固形体を得る工程を含む。

【0069】本発明の1つの実施態様では、固形体を製

造する方法は、前記実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を顆粒化する工程を含むことができ、該工程は、乾燥の間（即ち噴霧乾燥中）及び／又は乾燥後（即ち、凝集（agglomeration）又はロール圧縮）に行われてよく、実質的に乾燥した顆粒状低DEデンプン加水分解物組成物を得ることができる。好ましくは、該実質的に乾燥した顆粒状低DEデンプン加水分解物組成物は、直接圧縮可能な顆粒状パウダーを含むことができる。本発明で実行される乾燥工程は、噴霧乾燥、流動床乾燥、フラッシュフロー技術、回転皿顆粒化からなる群から選択できる。

【0070】本発明の固形体は、それから、本発明の実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物生成物及び／又は本発明の実質的に乾燥した顆粒状低DEデンプン加水分解物生成物を含むことができる。

【0071】本発明の好ましい実施態様では、ここに記載されるような、水素添加されていないか又は水素添加された、又は誘導体化された形態の本発明の低DEデンプン加水分解物を含む水性組成物は、さらに、有効な濃度の少なくとも1つの他の成分を含むことができ、その結果、多成分固形体を得ることができる。

【0072】本発明の目的にとって、前記成分は、好ましくは、食品成分、動物食餌成分、飲料成分、化粧品成分、製薬成分、ニュートラシューティカル成分及び工業製品成分からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む。特定の物質（例えば、フマル酸第一鉄、ビタミンC）及び／又は物質の類（例えば、ビタミン類、ミネラル類）のような他の成分が、本発明の固形体中に存在してもよい。該成分は、純粋な形態でも、他の物質との組み合わせでも、担体と共に又は担体なしでもよい。

【0073】前記水性組成物中に取り込まれるべき成分の比率は、その最終生成物において望まれる強度に応じて変えてよい。

【0074】本発明では、前記固形体は、錠剤、カプレット、ピル、カプセル又はロゼンジに成形することができる。

【0075】固形体は、水素添加されていない及び／又は水素添加された及び／又は誘導体化された低DEデンプン加水分解物を、活性成分を結合するため及び／又は固体形マトリックスを充填するための基質として用いて製造され、他のデンプン加水分解物及びポリマーの結合剤／充填剤と比較したときに、同等以上の性能であった。本発明の固形体は、特に、その含有活性成分、又は、食品、製薬、ニュートラシューティカル及び化学工業製品に使用されているか又は既知である類似の結合剤／充填剤によっては、パウダー状モルトデキストリン、PVP及びHPMCを用いて作られたものよりも優れている。それから、本発明の製造物は、伝統的なセルロース化合物、ポリマー、アラビアゴム及びモルトデキストリンを利用し

ている製品、組成物及び方法中の、他の結合剤及び充填剤と容易に置き換えることができる。

【0076】本発明の低DEデンプン加水分解物は、セルロース性結合剤及び充填剤、重合した、伝統的18DEモルトデキストリン、及び、アラビアゴムに比べて、同等以上の結合能及び優れた可塑性機能性を有しており、引張強さの増大、キャッピング圧の減少、及び、錠剤の砕けやすさの低下を伴っている。老化における錠剤の不活性及び化学的安定性、圧縮性、流動性、可塑性及び弾性は、一般的な充填剤又は結合剤に多く求められる普通でない特性である。これらの物理的、化学的及び機械的特性は、これらの新しい材料を、経済的に実用可能にし、且つ、ニュートラシューティカル、製薬、化学及び食品工業にとって、機能的に魅力的な結合剤及び充填剤とする。

【0077】特に、本発明の低DEデンプン加水分解物の使用は、含まれる活性マトリックスに依存して、広範囲の許容可能な硬さ、及び、実質的に砕けにくく化学的に安定な錠剤をもたらした。これらの効果は、活性物質と前記デンプン加水分解物との凝集又は顆粒化において、又は、活性物質と前記デンプン加水分解物とのブレンドにおいても観察され、その全固体パウダー混合物は潤滑剤と混合され、高速ロータリープレス機あるいはカーブプレス機等の通常のプロセスの1つを用いて錠剤化される。

【0078】本発明の低DEデンプン加水分解物は、また、凝集された、直接圧縮可能なパウダーとして製造されたときに、硬く、砕けにくい錠剤をもたらした。

【0079】さらに、本発明はまた、本発明の低DEデンプン加水分解物を有する水性組成物を形成すること、及び、コーティングされた固形体を形成するために前記水性組成物を固形体に塗布することを含む、コーティングされた固形体の製造方法を意図している。

【0080】さらには、本発明の方法は、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する低DEデンプン加水分解物、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する、化学的に誘導体化された低DEデンプン加水分解物、及び、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する水素添加低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成することからなる第1工程を含む。好ましい実施態様では、前記水性組成物は、さらに、糖；糖アルコール；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロースポリマー；20,000から2,000,000の様々な分子量のポリビニルピロリドン（PVP）等のポリマー成分；デンプン（修飾及び／又はプレゼラチン化されている）、ゼラチン、レシチン及び／又はペクチン等のタンパク質ベースの物質、保存剤、香料、着色料からなる群から選択される、少なくとも1つの、有効濃度の成分を

含む。混合は、そのような目的に一般的に用いられる適切な手段によって成されることができる。

【0081】本発明の方法の第2工程は、前記水性組成物を固体形に塗布して、コーティングされた固形体を形成することを含む。そのコーティングされるべき固形体は、錠剤、カプレット、ピルカプセル、シード又はロゼンジ、小球、顆粒、又は粒子からなることができる。

【0082】最後に、本発明は、実質的に乾燥した顆粒状低DEデンプン加水分解物組成物を製造する方法を意図したものであり、該方法は、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する低DEデンプン加水分解物、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する、化学的に誘導体化された低DEデンプン加水分解物、及び、約25未満のDE及び約5未満の多分散性指標を有する水素添加低DEデンプン加水分解物からなる群から選択される少なくとも1つの構成物を含む水性組成物を形成する工程；約10%未満の水分含量にまで前記水性組成物を乾燥させて、実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を得る工程；及び、該実質的に乾燥した低DEデンプン加水分解物組成物を顆粒化して、実質的に乾燥した顆粒状低DEデンプン加水分解物製品を得る工程を含む。

【0083】好ましい実施態様では、前記水性組成物は、さらに、有効な濃度の少なくとも1つの他の成分を含む。好ましくは、前記他の成分は、食品成分、動物食餌成分、飲料成分、化粧品成分、製薬成分、ニュートラシューティカル成分及び工業製品成分からなる群から選択される。

【0084】本発明の好ましい実施態様では、前記実質的に乾燥した顆粒状デンプン加水分解物は、直接圧縮可能な顆粒状パウダーを含むことができる。

#### 【0085】

【実施例】本発明は、以下の代表的実施例によってさらに詳細に記載されるであろう。

#### 【0086】実施例1

約42のDE及び約23.7重量%の乾燥固体を有する酸転換 (acid converted) コーンシロップを、シングルパスナノろ過方法を用いた分別のために、ポンプによってナノろ過膜に送った。その保持物は、そのDEがDE14.5に減少するまでフィードタンクに再循環させた。薄膜複合体ナノろ過膜ASP 40 (Advanced Membrane Technology, Inc., San Diego, California製造)をテスト実験に用いる。ASP 40膜は以下の特徴を有する：

膜材料： 不織 (non-woven) ポリエステルの裏張りをする、ポリスルホン上にスルホン化ポリスルホンの薄膜複合体

配置： らせん状の巻回し (spiral wound)

表面積： 約5.3m<sup>2</sup> (直径4インチ、長さ40インチ)

操作圧： 約600psiまで

操作温度： 60℃まで

操作pH範囲： 約2～11

最大塩素： 約200ppm

排除特異性： NaCl=30～40%、ラクトース=45～65%

【0087】出発物質の42DEデンプン加水分解物の調製は、通常の酸転換法によってなされた。その転換プロセスは、転換されるコーンシロップのDE値が約42に達したときに停止させた。得られた42DEの酸転換コーンスターチ材料は、残存するオイル及びタンパク質を除去するために遠心分離を用いて清澄にした。これに引き続いて、脱色及び脱灰のために、炭素処理及びイオン交換精製プロセスを実施した。最終的に、その材料が約70重量%の乾燥物質含量になるまで蒸留した。

【0088】DE42を有する酸転換コーンシロップ15ガロンを、例えば図1に示されるようなフィードタンクに供給し、約23.7重量%の乾燥物質含量にまで希釈した。そのプロセッシングラインは、4インチの直径を有する1つのナノろ過膜エレメントを有する一段階システムであった。その分別プロセスは、バッチ操作として行われた。透過物はシステムから除去し、保持物はフィードタンクに再循環させた。そのDE値は定期的に測定した。希釈水を定期的にフィードタンクに添加し、材料の乾燥物質含量を約50重量%以下に維持した。保持物の再循環は、その保持物のDE値が約15DEに達した時点で終了した。それから、該保持物を前方に送り、生成物として貯蔵タンク内に集めた。集められた生成物は、13ガロンの集積容量及び約50.5重量%の乾燥物質含量を有していた。

【0089】そのプロセッシングラインは、約475psiの圧力と約50℃の温度で操作した。透過流量は、はじめは20.3GFDであり、分別の最後では1.5GFDであった。得られたモルトデキストリンは、実質的に減退がなく、14.5のDE及び以下の炭化水素プロファイルを有している：

#### 【0090】

#### 【表1】

成分	重量% D.S.ベース
フルクトース	0. 048
デキストロース	0. 760
DP2	1. 517
DP3	3. 557
DP4	6. 627
DP5	8. 359
DP6	8. 442
DP7	7. 960
DP8	7. 375
DP9	6. 759
DP10	5. 835
DP11-21	32. 226
DP21+	10. 534

【0091】上述のモルトデキストリンを、さらに、実験室用ロータリー真空エバポレーターを用いて蒸発させ、異なった乾燥固体含量を有する低DEデンプン加水分解物を得た。得られた低DEデンプン加水分解物生成物を、作った装置内で評価した。ここで、その変数及びそれらの範囲は：約65重量%から75重量%の範囲内の乾燥固体含量；約7℃から約49℃の範囲内の貯蔵温度；約0重量%から約0.15重量%の範囲内のソルビン酸含量；約2.8から約3.5の範囲内のpHであった。微生物、イースト及びカビの、色、濁り（haze、600nmでの吸光度によって表される）の直接カウントは、貯蔵開始時及びその後毎月テストされた。4か月の貯蔵後、テストされた28のサンプル全てが清澄且つ濁りのないままである。

【0092】得られたモルトデキストリンの多分散性指標は1.59である。本発明で得られたモルトデキストリンの粘度は、75.3%乾燥固体で65,500cpであり、70%乾燥固体で7450cpであり、これは、実施例6の表1に示すように、従来の転換モルトデキストリンよりも低い。

#### 【0093】実施例2

この実施例では、36DE酸転換コーンシロップが出発物質として用いられた。この出発物質は、該酸転換コーンシロップ材料のDE値が約DE36に達した時点でその転換を停止したこと、及び、その転換された材料が完全にはイオン交換精製されていないこと以外は、実施例1と同じ方法によって製造された。

【0094】実施例1と同じプロセスシステム及びナノろ過膜がこの実施例のサンプル生成のために用いられた。乾燥物質含量約80重量%の30ガロンの36DEコーンシロップを、例えば図1に示すようなフィードタンクに供給し、乾燥物質含量約32.6重量%にまで希釈した。その分別プロセスはバッチ操作として行った。

透過物はそのプロセスシステムから取り出し、保持物はフィードタンクに再循環させた。そのDE値は定期的に測定した。希釈水を定期的にフィードタンクに添加し、材料の乾燥物質含量を約50重量%以下に維持した。保持物の再循環は、その保持物のDE値が約18DEに達した時点で終了した。それから、該保持物を前方に送り、生成物として貯蔵タンク内に集めた。集められた生成物は、23ガロンの集積総容量及び約51.3重量%の乾燥物質含量を有していた。

【0095】その操作条件は、約480psiの圧と約50℃の温度を含んでいた。透過流量は、はじめは8.2GFDであり、分別の最後では1.5FGDであった。得られたモルトデキストリンは、17.2のDE及び以下の炭化水素プロファイルを有している：

【0096】

【表2】

成分	重量% D.S.ベース
フルクトース	0. 147
デキストロース	1. 996
DP2	3. 038
DP3	5. 803
DP4	6. 884
DP5	9. 032
DP6	10. 626
DP7	7. 789
DP8	5. 272
DP9	4. 218
DP10	4. 059
DP11-21	31. 794
DP21+	9. 342

【0097】集められたモルトデキストリンは、さらに、実験室用ロータリー真空エバポレーターを用いて、70.2重量%及び75.5重量%の乾燥固体含量に蒸発させた。

【0098】各乾燥固体含量それぞれのモルトデキストリン生成物のサンプルを、室温で2か月間貯蔵して分析した。両方とも清澄且つ濁りのないままであった。

【0099】得られたモルトデキストリンの多分散性指標は2.45である。本発明で得られたモルトデキストリンの粘度は、25℃、70重量%乾燥固体で6930cpである。

#### 【0100】実施例3

約42のD.E.及び43.5%の乾燥固体を有する酸転換コーンシロップを、図に示すようなシングルパスナノろ過パイロットプラントを用いて、ポンプによって分別用ナノろ過膜に送る。保持物は、そのDEがDE14.9に減少するまでフィードタンクに再循環させる。サンプル生

成物を製造するために用いられるパイロットプラントは、Niro, Inc., Hudson, Wisconsin製である。薄膜複合体ポリアミド膜GHをテスト実験に使い、これはDesalination System, Inc., Vista, California製である。GH膜は、以下の特徴を有する：

膜材料： 薄膜複合体ポリアミド  
 配置： らせん状の巻回し  
 表面積： 約5.3m<sup>2</sup>（直径4インチ、長さ40インチ）  
 操作圧： 600psiまで  
 操作温度： 50℃まで  
 操作pH範囲： 2～11  
 最大塩素： 一日20～500ppm  
 排除特異性： 150psi、25℃で50%MgSO<sub>4</sub>

【0101】この実施例の酸転換42DEコーンシロップフィード材料はコーンスターチ由来であった。約34から40重量%の範囲内の乾燥物質を有するコーンスターチをpH1.8の塩酸を用いて約128℃で加水分解した。その転換プロセスは転換されたコーンシロップ材料のDE値が約42に達した時点で終了させた。得られた42DE、酸転換コーンシロップ材料は、遠心分離によって精製し、残ったオイルとタンパク質を除去した。これに続いて、炭素処理及びイオン交換精製プロセスを行い、該材料の脱色及び脱灰を行った。最後に、該材料を約80重量%の乾燥物質含量にまで蒸発させた。

【0102】DE42を有する10ガロンの酸転換コーンシロップを、例えば図1に示すようなフィードタンクに供給し、約43.5重量%の乾燥物質含量にまで希釈した。その分別プロセスは、4インチを有する1つのナノろ過膜エレメントを備えた一段階システムであった。その分別プロセスはバッチ操作として行った。透過物はそのシステムから取り出し、保持物はフィードタンクに再循環させた。そのDE値は定期的に測定した。希釈水を定期的にフィードタンクに添加し、材料の乾燥物質含量を約50重量%以下に維持した。保持物の再循環は、その保持物のDE値が約15に達した時点で終了した。集められた生成物は、8ガロンの容量及び約52.55重量%の乾燥物質含量を有していた。

【0103】そのプロセスは、約485psiの圧と約50℃の温度で行った。透過流量は、はじめは8.43GFDであり、分別の最後では1.66GFDであった。得られたモルトデキストリンは、14.9のDE及び以下の炭化水素プロファイルを有している：

【0104】

【表3】

成分	重量% D.S.
フルクトース	0.021
デキストロース	0.616
DP2	1.185
DP3	3.649
DP4	7.623
DP5	10.302
DP6	10.011
DP7	6.839
DP8	7.762
DP9	6.679
DP10	5.695
DP11-21	31.900
DP21+	7.719

【0105】上述のモルトデキストリンは、さらに、貯蔵安定性テストのために、実験室用ロータリー真空エバポレーターを用いて、70重量%乾燥固体含量にまで蒸発させた。2つのサンプルを、1つはpH調節なし（約pH=4.5）で、1つは7%HClを用いてpHを3.0に調節して、貯蔵テストのために調製した。室温条件で4か月間貯蔵した後、両サンプルとも清澄且つ濁りのないままであった。微生物の増殖もなかった。

【0106】得られたモルトデキストリンの多分散性指標は1.54である。この実施例のモルトデキストリンの粘度は、室温、70重量%乾燥固体で7116cpである。

#### 【0107】実施例4

この実施例のナノろ過膜分別用の出発材料は、23DEの酵素-酵素転換コーンシロップであり、これは、第一段階で、バクテリア性アルファアミラーゼ酵素（Thermamy1 T-120, Novo Nordiskから得た）を用いてコーンシロップを14DEにまで液化し、第二段階で、得られた液化材料を、約30重量%の乾燥固体含量、約65℃の温度で、バクテリア性アルファアミラーゼ（Thermamy1 T-120, NovoNordisk）を用いて糖化して作られた。その転換プロセスは、転換された材料のDE値が約23に達した時点で終了させた。その酵素-酵素転換コーンスターチ加水分解物は、限外ろ過を用いてオイルとタンパク質を除去して不純物を除いた。

【0108】実施例1と同じプロセッシングシステムとナノろ過膜を、この実施例のモルトデキストリンの製造に用いた。約30重量%の乾燥固体含量の20ガロンの23DEコーンシロップを、例えば図1に示すようなフィードタンクに供給した。その分別プロセスはバッチ操作として行った。透過物はそのシステムから取り出し、保持物はフィードタンクに再循環させた。そのDE値は定期的に測定した。希釈水を定期的に添加し、フィードタンク

の乾燥固体含量を約40重量%未満に維持した。保持物の再循環は、その保持物のDE値が約17に達した時点で終了した。保持物は前方に送った。これに続いて、炭素処理及びイオン交換精製プロセスを行い、該保持物の脱色及び脱灰を行った。該保持物は、それから生成物として貯蔵容器に集められた。集められた生成物は、7ガロンの集積容量及び約47重量%の乾燥物質含量を有していた。

【0109】その操作条件は、約500psiの圧と約45℃の温度を含んでいた。透過流量は、はじめは12.4GFDであり、分別の最後では4.6GFDであった。得られたモルトデキストリンは、16.7のDE及び以下の炭化水素プロファイルを有している：

【0110】

【表4】

成分	重量% D.S.
フルクトース	0.01
デキストロース	0.08
DP2	1.71
DP3	7.38
DP4	4.33
DP5	20.9
DP6	20.58
DP7	1.49
DP8	1.49
DP9	1.93
DP10	2.2
DP11-21	13.26
DP21+	24.64

【0111】集められたモルトデキストリン生成物は、さらに、実験室用ロータリー真空エバポレーターを用いて、67重量%の乾燥固体含量にまで蒸発させた。該モルトデキストリン生成物を、室温で2.5か月間貯蔵して分析した。両方とも清澄且つ濁りのないままであった。

【0112】得られたモルトデキストリンの多分散性指標は4.3である。本発明で得られたモルトデキストリンの粘度は、25℃、70重量%乾燥固体で8330cpであり、これは、実施例6の表に示した従来の転換モルトデキストリンよりも低い。

【0113】実施例5

30ガロンの酸転換42DEコーンシロップを、4インチのスパイラルナノ膜 (Advanced Membrane Technology, CAのASP40) を備えた、例えば図1に示すような、一段階ナノろ過膜プロセッシングシステム (NIRO Hudson, WI) に供給した。13.5のDEを有する13ガロンの清澄な液体保持物が得られた。そのプロセスは500psi及び45℃で行われた。用いられた膜は約1000ダルトン分子量カットオフを有するポリスルホン化ポリスルホン製であった。該プロセスの間、透過フローはシステムから除去し、保持フローはフィードタンクに再循環させた。そのテストはその保持物DEが約DE14に達するまで続けた。得られた生成物の乾燥固体含量は約50重量%であり、さらに、実験室スケールのロータリー真空エバポレーターを用いて、約70重量%の乾燥固体含量にまで蒸発させた。得られた生成物は、Brookfield粘度計とHPLCを用いて分析した。分析した生成物の粘度は、同じDEを有する従来の転換生成物の粘度のわずか半分未満であり、その炭水化物プロファイルはユニークで、わずか2.2%の単糖及び二糖と、11.6重量%のD.P.>21オリゴ糖を有していた。分析された、71重量%乾燥物質の生成物は、室温で貯蔵し、4か月より長い間、清澄なままであった。

【0114】実施例6

従来の酵素転換モルトデキストリンよりも、本発明の粘度の有利な点は、表1に示される。この実施例では、粘度に関して、実施例1、2及び3及び4で製造されたサンプルを分析し、ROQUETTE FRERESから市販される従来のモルトデキストリンGlucidex 19、及び、Grain Processing Co.から市販される従来のモルトデキストリンMaltin (登録商標) M180と比較する。

【0115】

【表5】

## モルトデキストリンの25℃での粘度 (cp)

生成物	DE	65%DS	70%DS	75%DS
42DE フィードを用いた本発明 (実施例 1)	14.5	1650	7450	65500
36DE フィードを用いた本発明 (実施例 2)	17.2	1560	6930	7950
42DE フィードを用いた本発明 (実施例 3)	14.9	—	7115	—
23DE フィードを用いた本発明 (実施例 4)	16.7	—	8330	—
従来のモルトデキストリン (Maltrin (登録商標) M180, Grain Processing Co.によって商業的に製造される)	19.4	—	21560	—
従来のモルトデキストリン (Glucidex 19, Roquette Freres によって商業的に製造される)	18.0	5240	18900	345000

【0116】どのような特定の理論によっても結びつけられることを意図しないが、従来のモルトデキストリンに対する本発明の粘度の有利さは、狭い炭水化物プロファイル分布によるものであったと考えられる。

## 【0117】実施例7

実施例6に関して、本発明の炭水化物プロファイルは、表2に示すように、実施例1、2、3及び4が、同様のDEを有する市販のモルトデキストリンよりも、少ないDP1及びDP2、そして少ないDP21+を有することを例示し

た。

【0118】この実施例ではまた、実施例1、2、3及び4で製造されたサンプルが分析され、実施例6のように、Glucidex 19及びMaltrin (登録商標) M180と比較され、表2に示すようにそれらそれぞれの炭水化物プロファイル及び多分散性 (Mw/Mn) が測定された。

## 【0119】

## 【表6】

HPLCによる炭水化物プロファイル及びGPCによる多分散性 (Mw/Mn)

	本発明 (実施例 1)	本発明 (実施例 2)	本発明 (実施例 3)	本発明 (実施例 4)	Glucidex 19 (Roquette Freres)	Maltrin <sup>®</sup> M180 (Grain Processing Co.)
DP1%	0.808	2.120	0.64	0.09	1.81	2.21
DP2%	1.517	3.038	1.18	1.71	5.95	7.02
DP3%	3.557	5.803	3.65	7.38	8.27	9.20
DP4%	6.627	6.884	7.62	4.33	6.78	7.57
DP5%	8.359	9.032	10.30	20.9	7.14	7.25
DP6%	8.442	10.626	10.00	20.58	7.74	11.66
DP7%	7.960	7.789	6.80	1.49	5.80	8.49
DP8-21%	52.195	45.343	52.00	18.88	23.08	17.50
DP21+	10.534	9.434	7.70	24.54	33.44	29.10
Mw/Mn	1.59	2.45	1.54	4.3	7.07	5.65

## 【0120】実施例8

いくつかの組成物が本発明に従って調製され、以下の表に要約された: LDESHは「低DEデンプン加水分解物 (Low

DE Starch Hydrolysate)」を意味する。

## 【0121】

## 【表7】

本発明の生成物の確認	生成物の一般的記載及び由来
LSH1	DE=17.7 及び多分散性= 1.5 を有する、液状非水素添加 LDESH 42DE 酸転換コーンシロップのナノろ過によって誘導
LSH2	DE=13.0 及び多分散性= 2.0 を有する、液状非水素添加 LDESH 28DE 酸-酵素転換コーンシロップのナノろ過によって誘導
LSH3	DE=18.7 及び多分散性= 2.0 を有する、液状非水素添加 LDESH 28DE 酸-酵素転換コーンシロップのナノろ過によって誘導
LSH4	DE=10.9 及び多分散性= 3.3 を有する、液状非水素添加 LDESH DE=19 及び多分散性= 3.2 を有する LDESH のナノろ過によって生成し、前記 LDESH は、28DE 酵素-酵素転換コーンシロップのナノろ過によって誘導
LHSH1	1. DE=18.7 及び多分散性= 2.8 2. DE=19.3 及び多分散性= 2.4 3. DE=18.9 及び多分散性= 2.4 の3つの LDESH のパッチのフィードストックを水素添加することによって生成する液状水素添加 LDESH であり、前記3つのパッチは、42DE 酸転換コーンシロップのナノろ過によって誘導
SDSH1	LDESH パッチ： 1 : DE=17.7 及び多分散性= 1.5 2 : DE=18.5 及び多分散性= 1.6 3 : DE=18.5 及び多分散性= 1.6 4 : DE=16.9 及び多分散性= 1.5 5 : DE=18.5 及び多分散性= 1.6 からなる LDESH を噴霧乾燥することによって製造された、噴霧乾燥、非水素添加 LDESH
SDSH2	DE=19.0 及び多分散性= 3.2 を有する LDESH を噴霧乾燥することによって製造された、噴霧乾燥、非水素添加 LDESH であり、前記 LDESH は 28 DE 酵素-酵素転換コーンシロップ (LSH4 と同じ) のナノろ過によって誘導
SDHSH1	LDESH パッチ： 1 : DE=19.3 及び多分散性= 1.5 2 : DE=20.0 及び多分散性= 1.5 の水素添加フィードストックを噴霧乾燥させることによって製造された、噴霧乾燥、水素添加 LDESH であり、前記2つのパッチは 42 DE 酸転換コーンシロップのナノろ過によって誘導
SDHSH2	SDHSH2 (DE=19.0 及び多分散性= 3.2) の LDESH パッチを噴霧乾燥させることによって製造された、噴霧乾燥、水素添加 LDESH

#### 【0122】実施例9

第一工程では、実施例8の10～50%LHSH1、LSH1、SDSH2及びSDHSH2の粘着 (agglomerating) 溶液が調製され、それらの溶液の最終粘度は、室温で約10～50cpであった。3～5%のセルロース性及びポリマー性溶液が一日早く調製され、水和のために一晩放置された。後者の分子量は、その両方の形（水素添加されていない、及び、水素添加された）の低DEデンプン加水分解物よりも明らかに高く（5,000～1,000,000）、その粘度はわずかに高く、10から400cpまで変化した。該粘度は、100rpm Brookfield粘度計で、スピンドル3を用いて測定された。

【0123】第二工程では、前記粘着溶液が、蠕動 (peristaltic) ポンプを介して、流動床グラニュレーターA

eromatic Strea-1のバイナリーノズルに供給された。操作条件及びパラメーターは表1に示す。1000gのアスコルビン酸USP又は1000gのフマル酸第一鉄を該流動床チャンバーに添加した。最初に、そのコンプレッサーのファンのスイッチを入れて流動化を開始し、粒子流動化は、ノズル又は空気の流速を調節することによって達成された。顆粒化温度、実験の継続時間及び噴霧圧力は、実験の早期段階で確認された望ましい値にセットした。安定状態、即ち一定温度、一定の空気流速、に達するとすぐに、フィード（粘着液体）ポンプにスイッチを入れ、噴霧液体のジェットをビタミンC又はフマル酸第一鉄の流動化パウダー上に噴霧した。実験は、該粘着液体が全て消費されるまで続けた。凝集後、該実験は、凝集された活性パウダーを乾燥させるために、さらに2～



3分延長された。

【0124】第三工程では、前記凝集された活性材料が、広範な分析を受けて、微散乱技術 (slight scattering technique) によって実施された顆粒化バッチのサイズ分布と、バッチの詳細な分析が得られるふるい分析による粒子分類とが測定された。重量フラクションは、

米国標準ふるいの20、40、60、80、100及び140メッシュに保持された。凝集されたパウダーのバルク及びタップされた密度は、顆粒の成長及び圧縮可能性指標を測定するための顆粒化後すぐに測定された。

【0125】

【表8】

操作パラメーター		セッティング	
		ビタミンC	フマル酸第一鉄
1	入口空気温度 (C)	60	50
2	出口空気温度 (C)	≈35	≈25
3	空気流速 (m <sup>3</sup> /h)	75-100	80-90
4	噴霧圧力 (bar)	1	1
5	液体フィード流速 (g/min)	13.5-14	13.5-14
6	噴霧空気流速 (g/min)	50	50
7	質量比 (液体/空気)	0.28	0.28

【0126】第四工程では、前記顆粒化活性材料が、Ro-Tap内で分類され、50から16メッシュの間に保持されたフラクションが、錠剤化のために集められた。このフラクションは、1%ステアリン酸マグネシウム潤滑剤と一緒に、プラネタリーミキサー内で1分間混合され、その混合物は、ロータリープレス機のホッパー内に注入された。硬度は、錠剤の強度及びそれらの物理的保全を保持する能力の尺度であり、Strong Cobb Units、Newtons、Kilopond等の用語によって表される。10以上の平均が、Dr. Schleuniger硬度試験器で測定され、これらの示度はここに報告した。

【0127】錠剤の崩壊及びダスト化傾向の測定は、「Roche」テストによって測定された重量損失のパーセントの用語で表現された。このテストは、各バッチから20個の錠剤をサンプリングし、それらの錠剤をダスト除去 (de-dusting) して、同様に重量測定することによって行われた。それらの錠剤はそれから、USP標準、即ち20rpmで4分間、に従ってVankel粉末化器 (friabilator) 内で崩壊性試験を受けた。錠剤は、4分間、回転及び落下させられ、その後、注意深くダスト除去され、再び重量測定された。その重量損失は、元の重量からのパーセンテージ損失として報告された。

【0128】錠剤のコントロールされた放出の尺度は、錠剤の、その活性成分を放出する能力又は胃や腸などの人体の望ましい領域に充填する能力である。USP公認器具では、シミュレーションされた実験は、ビタミンC及びフマル酸第一鉄の錠剤で、6-チャンバー装置で行わ

れ、ここでは、それぞれ、37℃、900mL水中0.1N硫酸溶液にて、100rpmで振動が与えられた。

【0129】前記結合剤/充填剤のLSH1; LSH2; LSH3及びLHSH1の性能は、3つのカテゴリー：(1) 粉末 (Powder)；(2) 錠剤；(3) 加工 (Processing) に分けられた。

【0130】1. 1 粉末

ビタミンC及びフマル酸第一鉄の顆粒化パウダーは、以下の優れた物理的特徴を有する：

- ・用いられる活性物質にかかわらず、狭い、十分に定義され且つタイトな粒子サイズ分布；
- ・平均粒子サイズの2～7倍の増加；
- ・他のポリマー性及びセルロース性結合剤と比べて同等以下の密度；
- ・比較的低い圧縮可能性指標 (compressibility index)；
- ・流動性で、ダストがなく、直接圧縮可能な顆粒化パウダー。

【0131】2. 1 錠剤

最終的固体状態のデリバリーシステム、即ち、上述の顆粒化パウダーと前述の結合剤、即ち、それぞれ非水素添加及び水素添加ゲンブ加水分解物であるLSH1、LSH2、LSH3及びLHSH1、とを用いている錠剤は、以下の優れた特徴を有する：・直接圧縮可能なニュートラシェーティカル、製薬的、食品及び化学的組成物の、高度な許容可能な錠剤硬度。そのような錠剤が、低い結合剤レベル及び低圧縮で許容可能であることが測定された。

・「実質的に非崩壊性」と定義される、同等以下の錠剤崩壊性。言い換えれば、「Roche Test」によって測定される、回転及び落下による錠剤のパーセント重量損失がその元の重量の約1%未満であり、そのような錠剤が最小限の量、即ち5～10%、の結合剤と比較的低い圧縮2000lbsを用いて作られた。

・USPモノグラフ及び標準に従って測定される、同等又はわずかに遅い速度での活性成分の放出。

・セルロース化合物、伝統的デンプン加水分解物、アラビアガム又はプレゼラチン化デンプンと比較しての、錠剤、特にLHSH1を用いた錠剤の高度な化学的安定性。ここでは、フェーディング、変色、活性物質との反応性は8か月にわたって観察されなかった。

・セルロース性結合剤／充填剤を用いて作られた錠剤と比較して、実質的に、苦味、無臭、無刺激、非下痢性の錠剤。

・他のポリマー性及びセルロース性材料を用いて作られた錠剤と比較して、極めて、光沢、つやのある表面であり、美観的に良好な錠剤。

【0132】3. 1 加工

#### 機能性による LDESH 生成物の分類

特に優れている＝++++ 良好＝+++ 同等＝++ 劣っている＝+

	LHSH1		LSH1		LSH2		LSH3	
	結合剤	充填剤	結合剤	充填剤	結合剤	充填剤	結合剤	充填剤
ビタミンC	+++	+++	—	+++	—	+++	—	+++
フマル酸第一鉄	+++	+++	++	+++	++	+++	++	+++

【0134】上述した、LSH1、LSH2、LSH3及びLHSH1で表される、前記非水素添加及び特に水素添加低DEデンプン加水分解物の水性凝集液は、特有の組成及び炭水化物プロファイルを示す。前記非水素添加液体モルトデキストリンLSH1、LSH3及びLSH2は、従来のモルトデキストリン18DEと同等以上の性能を示した。しかしながら、LHSH1は、全てのLDESH生成物、従来のモルトデキストリン18DE及び前記ポリマー性ポリビドンPVP K30、及び、セルロース化合物HPMC E5及びMC-A12LVと比べて、際立った性能を示した。LHSH1は、低い結合剤レベル及び比較的低い圧縮で固体投与システムをデリバリーすることが可能である。該生成物によって示される高度の可塑性変形及び低い弾性率は、1つの生成物に得られる2つの重要な特徴である。皮膜形成性、凝集性及び粘着性は、結合剤が有すべき付加的な特質であり、これらはLHSH1によって明確に示される。従来のモルトデキストリンは、結合剤及び充填剤としてより頻繁に用いられ、特許数も多いが、LSH1、LSH2、LSH3及び、特にLHSH1の性能は際立っており、その特異性及び汎用性を容易に選り出すことができる。

他にも重要なパラメーターは、前述の結合剤及び充填剤の加工及び取扱いである：

・前記水性凝集液 (agglomerating liquid) を調製するための、ポリマー性、セルロース性パウダーの、加熱、混合及び計量の操作コストの節約。

・3～15倍低い、凝集液の粘度。

・使用からの消泡剤の除去、水和時間等の除去。

・セルロース化合物、アラビアガムポリマー及びデンプンを用いて作られた水性溶液と比べて、LSH1、LSH3、LSH2及びLHSH1の粘度が低いために低圧のドロップが得られることによる、エネルギーの節約及び液体の取扱いの容易さ。

・HPMC、PVP、アラビアガム等のより高価な成分と部分的又は完全に置き換えることができる他の製剤におけるコスト効果。

・5～10倍高い乾燥固体レベルの事実；

・より短い顆粒化時間。

【0133】

【表9】

【0135】実施例10

LSH1、LHSH1、SDSH2及びSDHSH2 (SDSH2及びSDHSH2はそれぞれLSH1及びLHSH1のパウダーである)、従来の18DEモルトデキストリン、及び、HPMC E5 (Dow Chemical) を用いた皮膜コーティング能力は、2つのアプローチを用いて調べられた：

1. 皮膜基質を含む溶液から、ガラスの片面に皮膜を成形；

2. 錠剤、農業用種子等の分離した粒子をコーティングするための皮膜を適用し、皮膜コーティング技術において、上述の生成物の実現可能性を例証

【0136】手順：その手順は、SDSH2又はSDHSH2の適切な量 (水中におよそ10から70%の固体パウダー) を溶解させること、又は、液体生成物LSH1又はLHSH1を適当に希釈すること、そして、その溶液を短時間温めて皮膜に成形することによる。該皮膜は、走査電子顕微鏡及び古典的光学顕微鏡による分析を受けた。それらの結果は表1に要約する。

【0137】

【表10】

## 薄ガラスに成形した皮膜の物理的外観の結果

項目	壊れやすさ 及び 砕けやすさ	色	皮膜の形態	備考
SDHSH2	わずか6～8 日後に、割れ のない、脆い 皮膜。	透明	・ガラス状、非多孔性皮膜 ・普通の可塑性 ・強い付着性 ・強い粘着及び凝集性 ・光沢のある皮膜	非常にゆっくり乾燥す る。室温で乾燥させる ために放置するとき、 水分を保持する。
SDSH2	壊れやすい、 脆い皮膜。 乾燥後すぐに 割れが見られ る。	透明	・ガラス状、無定形、非多 孔性の形態 ・非可塑性 ・普通の付着性 ・粘着性 ・光沢がある	Lab 9101 より速く乾燥 し、はっきりした顕微 鏡的割れがある。
M 180	脆い皮膜。乾 燥時、すぐに 割れが存在す る。	透明	・ガラス状皮膜。強度の割 れのある非多孔性の形態 ・非可塑性 ・普通の付着性 ・粘着性 ・光沢がある	LMD 同様に乾燥し、内 部応力によって引き起 こされる皮膜の収縮に よってすぐに割れが生 じる。
LSH4	脆い皮膜。乾 燥時に割れが 現れる。	透明	・非多孔性の形態のガラス 状皮膜 ・非可塑性 ・付着性 ・粘着性 ・光沢がある	良好な皮膜性能。明ら かな割れを伴って、他 の LMD 同様に乾燥す る。
HPMC E5	割れのない、 連続した可塑 性皮膜。	不透明で、 曇った琥珀 色の皮 膜。	・非多孔性の形態の可塑性 皮膜 ・高い可塑性 ・付着性が少ない又は無い ・小さい粘着性 ・光沢がない	・良好な皮膜の性質 ・非常に速乾性； ・水分を保持しない； ・可塑性皮膜動態、曲 げても割れない。

【0138】 Wurster Bedにおける、錠剤及び農業用種子の皮膜コーティング

皮膜コーティングのプロセスは、例えば、錠剤、カプレット、ピル、農業用種子、フマル酸第一鉄、ビタミンB群からのビターなビタミン等のニュートラシューティカル性の粒子などの不連続の粒子上に皮膜を適用することによる。該プロセスは、実験室スケールのユニットであ

るUniGlattのWurster bed上で行った。該プロセスは、錠剤の流動性、及び、他の成分を含むコーティング基質を該錠剤、種子、粒子等上に噴霧することによる。その操作条件は表3に要約する。

【0139】

【表11】

## Wurster Bed のための操作条件

操作パラメーター		核	
		錠剤	種子
1	入口空気温度 (C)	55-60	55-65
2	出口空気温度 (C)	35-45	40-50
3	空気流速 (m <sup>3</sup> /h)	75-100	75-100
4	噴霧圧力 (bar)	1-2	1-2
5	液体フィード流速 (g/min)	5-8	5-8
6	噴霧空気流速 (g/min)	50	50

## 【0140】手順

300～500 g の錠剤又は種子を、種子又は錠剤又はパウダーが加えられる前に50℃に予熱したWurster bedチャンバーに注入した。最初の皮膜基質としてのコーティング材料の溶液、例えばSDHSH2又はLHSH1又はLSH4が、そのコーティング混合物全体の50から90重量%、最も好ましくは68から86重量%の範囲内で用いられる。さらに強度と可塑性を与えるために、最初の皮膜形成剤又は基質に加えて、第二の皮膜形成剤（任意）がHSH又はSDHSH2又はLHSH1に添加可能である。適当な第二の皮膜形成剤は、該コーティング混合物の2から20重量%の範囲内のアルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウムであり、最も好ましくは5～10%である。皮膜の性能を向上させ、付加的な可塑性を与え、そして皮膜の脆さを除くために、その使用及び適用に応じて可塑剤を添加するべきである。用いられる上記可塑剤には、ソルビトール；リカシン（lycasin、水素添加グルコースポリマー）；グリセリン、ポリエチレングリコール300、400等の多価アルコールがある。

【0141】それらの分子構造のおかげで、LHSH1及びSDSH2、特にSDHSH2及びSDSH2は、一般的モルトデキストリンと同様に、付着性及び凝集性を示す。それゆえに、この影響を最小限にするために、ポリエチレングリコー

ルの群からの高分子量ポリマー、例えばPEG 3350及び8000等の脱粘性剤（detackifiers）を添加することができる。該脱粘性剤は、5%から25%、好ましくは約12%で用いられる。

【0142】同様に、皮膜コーティングに加え、いわゆる色素及びレーキという付加的な要素が使用されるが、任意である。特定の認可された可溶性染料、例えばFD & C yellow #5、がこの目的のために使用可能である。乳白剤が同様の問題のために取り込むことができ、そのような乳白剤は酸化チタン又は二酸化チタンである。

【0143】上述のような混合物は、最終的なコーティング溶液形態を得るために使用可能である。初期に提案した乾燥形態は、皮膜コーティングに最も良い結果を達成するために希釈できる。例えば、該混合物の15～25 gが75～85 gの水に添加される。このDSレベル溶液は、最も良い結果を得るためのコーティング溶液として用いられる。錠剤、種子、粒子等の質量の増加に応じて、実験者は、錠剤及び粒子それぞれについて、約3から5重量%又は10から20重量%の質量増加を達成するために必要なコーティング材料の量を定めることができるであろう。そのような形態の例は表3を参照。

## 【0144】

## 【表12】

## 錠剤、種子及び粒子コーティングの実験上の組成

	成分	含量 (%)	備考
1	SDSH2又はSDHSH2又はHPMC E5又はLSH4	68 - 86.0	皮膜形成剤
2	ポリエチレングリコール / 300 / 400 ソルビトール 又は / 及び リカシン 又は / 及び グリセリン 又は / 及び	5.0 - 10.0	可塑剤
3	ポリエチレングリコール 3350 PEG 8000 又は Clear gum C001	5.0 - 25.0	脱粘性剤
4	アルギン酸プロピレングリコール 又は アルギン酸ナトリウム	2.0 - 20.	第二の皮膜形成剤
5	二酸化チタン	5.0 - 8.0	乳白剤
6	FD & C yellow #5 アルミニウムレーキ	1.5 - 3.0	染料 / 黄色

【0145】実験試行は、フィードポンプのスイッチを入れ、そのノズルにコーティング材料を導入することによって開始した。そこでは、それが非常に小さな滴に噴霧されて流動性粒子又は錠剤を被覆する。これに関して、可塑剤、脱粘性剤等の量に対する要求が求められるかどうかの最終決定がなされる前に、コーティングされる各システムに対する操作条件を最適にすることを勧める。

【0146】前記コーティング溶液の排出後、よりよい結果を得るために、その核の乾燥がさらに5～10分必要である。これは、明らかに、その皮膜の無欠性に影響を与え、その連続性に損傷をもたらすことができる。乾燥した材料（コーティングされた錠剤、カプレット、種子）はそれから、冷却のために金属トレー上に広げられる。

【0147】・SDHSH2製皮膜の有望な側面には、それらが清澄であり且つそのような皮膜がニュートラシューティカル及び製薬工業に求められていることがある。

・SDHSH2皮膜は、HPMC皮膜と比べて、より硬い皮膜であり、高い引張り強度を示す傾向がある。

・SDHSH2皮膜は、くすんでおらず、高い光沢を特徴とする。

・SDHSH2又はLSH1の場合、付加的な有利さは、それ自身の化学的分子構造によって与えられる可塑化効果であ

る。それゆえに、付加的な可塑剤が不要であるかもしれない。

・ほとんどの水性染料、レーキがLSH1又はSDHSH2溶液に可溶であり、含量も分散可能である。

・SDHSH2、LSH1及びLSH4は、セルロース化合物及びポリビニルピロリドン等のポリマーと適合可能であり、これは、放出制御コーティング製剤等に適したコーティング材料を形成するためにさらなる次元を導く。

【0148】特許請求の範囲では、手段プラス機能の節は、例示した機能を行うようにここに記載された構造をカバーすることを意図しており、構造的等価性だけでなく等価な構造もカバーすることを意図している。

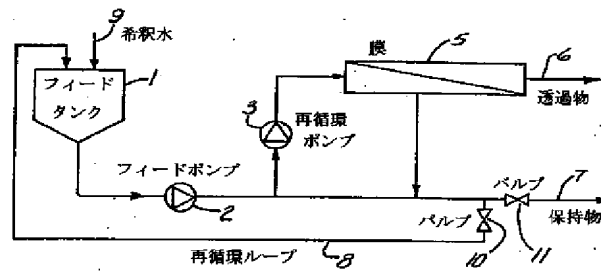
## 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のナノろ過プロセスの流れ図

## 【符号の説明】

- 1 フィードタンク
- 2 フィードポンプ
- 3 再循環ポンプ
- 5 膜
- 6 透過物
- 7 保持物
- 8 再循環ループ
- 9 希釈水
- 10及び11 バルブ

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターム(参考)

A 6 1 K 47/32  
47/38  
47/42

A 6 1 K 47/32  
47/38  
47/42

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 AA54 AA64 DD63  
DD67 EE13 EE31 EE32 EE38  
EE42 FF36 GG09 GG12 GG13  
GG18